

熟地黄炮制的研究进展*

王 勃, 吕辰子, 何美菁, 薛非非, 张朔生**

(山西中医药大学中药学院 晋中 030619)

摘 要:本文在对有关熟地黄近十余年炮制文献进行回顾分析的基础上,重点对熟地黄炮制过程中主要化学指标性成份的动态变化,四种炮制品(清蒸、酒蒸、酒炖、古法(九蒸九曝))的客观化表达以及熟地黄经炮制后药理作用的变化等方面进行了综述,发现尽管目前熟地黄不同炮制品炮制终点的客观化表达方法很多,但其炮制机制尚不明确,仍需要进行标准化统一以及采用新的研究思路进行创新性研究。

关键词:熟地黄 炮制终点 药理作用 研究进展 发展趋势

doi: 10.11842/wst.2018.06.029 中图分类号: R283.4 文献标识码: A

地黄为玄参科植物地黄 *Rehmannia glutinosa* (Gaertn.) Libosch. ex Fisch. et Mey. 的块根,始载于《神农本草经》,列为上品,为我国四大怀药之一,《中国药典》(2015版)地黄项下共收载鲜地黄、生地黄、酒炖地黄、清蒸地黄四种炮制品。其中经过生地黄炮制而成的熟地黄,其性由寒转温,其味由苦转甘,功效由清转补,以滋阴补血、益精填髓为主。在血虚萎黄、晕眩、失眠及月经不调、崩漏等症方面具有显著疗效;也可用于肾阴不足、骨蒸潮热证及盗汗等症。生熟之品药性迥异,无论从化学成分的含量还是从种类来说都具有明显差别,且从古至今熟地黄独特药效一直在中医药领域被众多医药家所重视。

熟地黄一词始见于唐孙思邈《备急千金要方》^[1],宋《证类本草》对熟地黄炮制品的质量提出了“光黑如漆,味甘如饴”的质量标准,沿用至今。酒制熟地黄始见梁代《本草经集注》^[2]酒浸法,南北朝《雷公炮炙论》^[3]始创以酒为辅料来拌蒸,宋代《普济本事方》^[4]、《史载之方》^[5]记载熟地黄的酒制法:“蒸九遍用酒制造”和“酒酒九蒸九曝,焙干”,明清时期仍沿用酒九蒸的炮制方法,故历代本草对熟地黄的加工炮制工艺记载及争

议颇多。熟地黄制法各异,然皆以“光黑如漆,味甘如饴”为质量评价、以“九蒸九晒”为达到炮制时间较长的制作要求,同时在传统经验上还要求“太过则性味发酸”的准则。基于此,近年来众多学者就熟地黄(清蒸、酒蒸、酒炖、古法(九蒸九曝))^[6]炮制终点的判断、化学指标性成份的动态变化以及熟地的药理学作用等方面进行了详尽的探讨。故本文就熟地黄炮制相关的研究成果进行综述,在查阅近十余年文献的基础上,统计、分析、总结,着重探讨生地到熟地炮制过程中药效指标的动态变化以及熟地黄不同炮制方法的差异性,同时针对熟地黄不同炮制品的炮制工艺现代客观量化研究进行总结。另外在现代技术下,掌握熟地黄各个方面的研究所采用的前沿技术,同时在药理学方面,从多方面归纳其药理作用,并且试着阐释其发挥作用的机制,站在中药材炮制发展的角度探讨研究中的不足,并且提出发展方向,以期对熟地黄客观标准的量化和质量标准的建立作出总结,加速中药材的深入发展。

1 熟地黄制备过程中常用的化学指标性成份的动态变化研究

熟地黄中的化学成分与地黄相似,现研究主要集

收稿日期:2018-05-12

修回日期:2018-05-28

* 国家自然科学基金委员会面上基金项目(81673601):基于代谢组学及热分析技术的地黄炭止血“存性”与制炭工艺相关性研究,负责人:张朔生。

** 通讯作者:张朔生,教授,博士生导师,研究方向:中药炮制现代研究及新产品开发。

中于环烯醚萜及其苷类、苯乙醇苷类、糖类、氨基酸类等化合物,在不同的炮制过程中,成分的含量和种类有明显的差异。

1.1 环烯醚萜及其苷类、苯乙醇苷类和 5-HMF 等物质的动态变化

梓醇(Catalpol, 分子式 $C_{15}H_{22}O_{10}$), 在多种环烯醚萜苷类有效成分中, 含量最高, 在由生地到熟地的炮制过程中基本变化趋势为明显下降, 降低率为 40%~80%。而熟地黄酒制品梓醇的含量为 0.203%, 水制品为 0.182%, 两者无明显差异^[6]。

地黄苷 A (Rehmannioside A, 分子式 $C_{21}H_{32}O_{15}$), 地黄苷 D (Rehmannioside D, 分子式 $C_{27}H_{42}O_{20}$), 地黄苷 A、D 水溶性好、热稳定强, 在生地和熟地中含量较高, 同时在加工炮制过程中几乎不分解, 现在大多数学者都将其作为质量控制的标志物。孟祥龙^[7]等研究地黄清蒸九制的过程, 认为随着炮制程度加深, 地黄苷 A 和地黄苷 D 含量略有增加。

益母草苷 (Onuride, 分子式 $C_{15}H_{24}O_9$) 其含量仅次于梓醇、地黄苷 A 和地黄苷 D。地黄中益母草苷和梓醇的极性较为接近, 分离纯化具有一定的难度, 不易用化学试剂分离^[6]。在熟地黄炮制的过程中, 随着蒸制次数的增加, 其含量逐渐减少, 最后甚至几乎全部降解^[8]。另外随着加热炮制时间的延长, 地黄苷 D 的含量逐渐增加, 是否由单糖苷或多糖苷以及与其结构相似的益母草苷转化而来, 有待进一步研究^[9]。

毛蕊花糖苷 (Acteoside, 分子式 $C_{29}H_{36}O_{15}$) 又名麦角甾苷, 是《中国药典》(2015 版) 中熟地黄质量控制的指标性成分^[10]。在炮制成熟地的过程中毛蕊花糖苷的含量随炮制时间的增加而降低, 而异毛蕊花糖苷则正好相反。尚伟庆^[11]等认为生地黄中毛蕊花糖苷在炮制过程中可能部分转化为异毛蕊花糖苷。然而李惠等认为生地和熟地中毛蕊的含量不存在明显差别, 生地中含量为 0.030%, 熟地中含量为 0.028% ($P > 0.05$), 因此认为麦角甾苷是地黄中较稳定的化学成分, 作为质量控制的指标性成分具有一定意义。于文娜^[12]认为蒸制时间是地黄中异毛蕊花糖苷含量变化较大的主要影响因素; 而鲜地黄在不同烘制时间段下其异毛蕊花糖苷的含量变化不明显。毛蕊花糖苷与异毛蕊花糖苷在一定条件下可以相互转化。

5-HMF 是炮制成熟地的过程中新产生的一种物质, 在地黄炮制过程中, 5-HMF 含量增加 20 倍左右。5-HMF 的变化在地黄炮制过程中有一定的踪迹可寻,

研究发现在达到传统质量标准的前提下, 常压蒸制 24 h 或加压蒸制 4 h 的熟地黄其 5-HMF 含量在 0.2%~0.3% 之间, 另外它的含量随着蒸制时间的增加而增加, 在蒸制 52 h 左右时, 其含量逐步下降。猜想可能是由于长时间水蒸气加热而损失, 或 5-HMF 进一步分解之故, 有待进一步进行研究^[6]。同时梓醇的减少与 5-HMF 的增加呈现相关对应趋势, 即梓醇的减少幅度越大, 5-HMF 的增加幅度越大^[13], 二者是否有一定转换关系, 还未有定论。另外对 5-HMF 是毒性成分还是特殊的活性成分, 一直有争议^[10]。5-HMF 的增加也有人认为是美拉德反应中还原糖如葡萄糖和氨基酸或蛋白质中的自由氨基缩合生成席夫碱, 再经过 Amadori 重排之后, 产物根据 pH 值的不同发生降解, 当 pH 值等于或小于 7 时, Amadori 产物主要发生 1,2-烯醇化而形成糠醛 (当糖是戊糖时) 或羟甲基糠醛 (当糖为己糖时)。在对 5-HMF 及其新分离衍生物 5-(α -D-吡喃半乳糖基-(1 \rightarrow 6)- α -D-吡喃半乳糖基氧基甲基)-2-呋喃甲醛的研究中认为其浓度与 5-HMF 的浓度相当, 表明其有可能作为 *R. radix preparata* 中的标记化合物^[14]。

陶益^[15]等运用高分辨质谱鉴定了地黄的 8 个主要差异化学成分, 并发现蒸制品中的梓醇含量下降了 57%, 而连翘酯苷 E 含量增加了 70%, 其他环烯醚萜苷类成分含量都显著降低, 特别是连翘酯苷的含量下降最大, 降低了 78%。此外, 毛蕊花糖苷和异麦角甾苷的含量分别下降 64% 和 35%, 另外, 酒炙品中环烯醚萜类成分含量均显著降低, 猜想其可能与环烯醚萜苷类成分在酒制条件下发生断裂之后进一步降解有关。另外地黄随酒炖程度加重, 梓醇、毛蕊花糖苷在 13 h 前含有量逐渐下降, 而后趋于平稳; 同时 5-HMF 含有量逐渐上升, 酒炖 11 h 后含量上升明显^[16]。

九蒸九晒炮制熟地黄的过程中, 从一蒸一晒到六蒸六晒, 梓醇和益母草苷的含量逐渐减低; 七蒸七晒后, 梓醇和益母草苷均未检出。这也许是由于梓醇、益母草苷分解、转化或随水蒸气损失所导致的。地黄苷 D 的含量从一蒸一晒到三蒸三晒并没有明显差别; 从四蒸四晒到九蒸九晒, 地黄苷 D 的含量逐渐增加。这可能是由其它环烯醚萜苷类成分水解或转化而来, 其结果有待进一步研究^[6]。梓醇和毛蕊花糖苷在一蒸一晒到四蒸四晒这个过程中含量明显下降, 而后趋于平稳。地黄九蒸九晒的过程中, 随着炮制程度加深, 5-HMF 含量呈明显上升趋势, 同时可看出, 从二蒸二晒到九蒸九晒的过程中其含量明显增加^[17]。

1.2 糖类的动态变化

地黄中主要有水苏糖、毛蕊糖、棉子糖、甘露三糖等寡糖,半乳糖、葡萄糖、果糖、甘露糖等单糖和分子量不等的多糖^[18]。现分离和检测的大多为地黄寡糖,生地寡糖中水苏糖所占比例最高,达到64.9%,加工炮制过程中,水苏糖含量大幅度下降,熟地黄中仅含0.0%~7.3%,而主要寡糖变成甘露三糖(11.5%~26.4%)^[19]。研究认为在鲜地黄烘焙过程中,水苏糖以脱半乳糖为主,生成棉子糖,而在生地黄蒸制过程中,以脱果糖为主,生成甘露三糖^[20]。另外随着炮制时间蔗糖、棉子糖、水苏糖和毛蕊花糖在炮制过程中呈下降趋势,而果糖、葡萄糖、密二糖和甘露三糖明显上升^[21]。现代研究认为糖类的变化与熟地黄功效的变化可能于美拉德反应相关,糖的结构和种类不同导致发生反应的速率不同,反应的速度为五碳糖>己醛糖>己酮糖双糖,还原糖含量与褐变速度成正比^[22]。

李军等^[23]认为还原糖在清蒸22 h、酒炖48 h和反复蒸晒7次含量最高,随后含量有所降低。地黄九蒸九晒过程中,随着炮制程度加深,一蒸一晒之后葡萄糖明显增多,而四蒸四晒之后果糖含量明显增加^[15]。

1.3 氨基酸类动态变化

在加工成熟地黄的过程中氨基酸含量普遍下降,其中含量下降最多的四种氨基酸依次为赖氨酸、精氨酸(含量减少90%以上)和谷氨酸、丝氨酸(含量减少80%以上)^[18],下降的原因可能是加工过程中产生的5-HMF及果糖等单糖与氨基酸反应生成蛋白黑素造成的^[13]。

1.4 其他成分动态变化

含糖基的紫罗兰酮类加工成熟地黄时会脱去糖基。而脂肪酸、芳香酸等有机酸类在地黄加工过程中变化较小^[17]。熟地黄中Ca、Fe、Al、Zn、Cu等金属元素的量较高,生地黄加工炮制为熟地黄后,Al、Ca、Cr、Fe等金属元素的量变化较为明显^[24]。

2 熟地黄炮制终点的研究进展

传统关于中药炮制终点的判断一般基于基本感官经验,即“眼看、手摸、鼻嗅、口尝”等直观感受或者最简单的统计方法,对于熟地黄,《中国药典》(2015版)的炮制规定仍然是蒸制黑润,晾晒至八成干、切片、干燥,现今中药炮制终点的衡量有了多种方式,对熟地黄的炮制有了可控的量化数据:

对于水制熟地黄,张浩等^[25]采用HPLC,浸出物测

定法和 $L_9(3^4)$ 正交试验设计得出熟地黄需先切片再蒸制且其较优炮制工艺条件为浸润水量 $0.2\text{ L}\cdot\text{kg}^{-1}$,浸润时间2 h,蒸制时间7 h;曹建军^[26]等通过标准熟地黄指纹图谱,发现生地黄在蒸制26 h后所制样品与标准熟地黄相似性最大;屠万倩^[27]等:采用 $L_9(3^4)$ 正交试验优化熟地黄的炮制工艺。熟地黄的最优炮制工艺为在蒸制温度 125°C 、蒸制压力150 kPa下蒸制2次,每次2 h;马晓嘉^[28]确定了熟地黄的蒸制方法为:将生地黄药材加水浸润1 h,再将处理好的生地黄置于不加水的蒸发皿中放在蒸锅的蒸屉上蒸制5~10 h,蒸制过程中不能中断蒸汽或减少蒸汽量。蒸制结束后,将蒸发皿中收集的液汁拌在熟地黄表面,晾至表面液汁不黏手,再置于烘箱中,以 60°C 烘至全干。

对于酒制熟地黄,李华坚^[29]采用高压蒸汽灭菌器在0.12 MaP蒸制熟地黄,发现地黄在压力0.12 MaP,黄酒用量为药材的20%,蒸制时间7 h炮制效果最佳;赵丹等^[30]发现随着酒炖炮制时间的增加,5-羟甲基糠醛含量在酒炖28 h后大幅增加;还原糖含量逐渐升高,在酒炖20 h后相对稳定;水溶性浸出物无明显变化;外观颜色逐渐加深,口感由苦转甜再转酸,且色泽参数值减小,优选出酒炖24 h为最佳炮制时间;杨荣英^[31]比较了酒制熟地黄改进工艺和传统工艺的辅料使用量、辅料制备时间、蒸制时间、蒸制时耗煤量、干燥时间和干燥时耗煤量,进行了工艺的优化。樊克锋^[32]等利用红外光谱(FIR)对酒炖熟地黄进行炮制过程和炮制终点评价分析,认为在酒炖熟地黄炮制变化过程中,10 h左右时各项指标特征开始出现复杂变化态,15 h时各项指标都趋于稳定特征化。

以还原糖作为指标,李军^[33]采用还原糖测定仪发现当清蒸至22 h和酒炖至48 h时,还原糖含量达到变化的峰值;张丽萍^[34]等发现在地黄蒸制过程中清蒸22 h和反复蒸晒7次还原糖含量最高,随后含量有所降低;

对于古法“九蒸九制”,钟恋等采用机器视觉技术、电子鼻技术、电子舌技术对其炮制终点进行客观量化,发现清蒸第四次的熟地黄是颜色变化的主要阶段,清蒸第六次的熟地黄是气味明显变化的阶段。此外又结合“性状”聚类分析结果及内在成分聚类分析结果,认为地黄润透后至于蒸锅内待圆气后密闭蒸制4 h,取出晒至八成干,如此蒸晒四次至五次即达到清蒸九制炮制的“拐点”^[16];孟祥龙等研究认为炮制辅料黄酒对炮制品的质量存在显著的影响,清蒸法与酒蒸法都以第

3次、第4次和第6次蒸晒所得熟地黄的相关物质的量呈较大的波动性^[7]；张静等^[35]采用综合平衡法，多指标进行结果评价发现最优炮制工艺条件为加黄酒量40%，反复9次蒸制、每次蒸制6 h，70℃鼓风干燥；胡志芳^[36]考察认为在熟地黄炮制过程中，辅料的使用会引入一些新的化学成分，这就使得已有成分的含量发生变化。中药炮制现代化、客观化是伴随着现代仪器的发展实现的，因此需要应用多方面的技术对药效化学成分进行定量表征。

3 熟地黄药理作用的研究进展

传统中医药理论均认为熟地黄可滋阴、补血、益精填髓，被称为“壮水之主，补血之君”。《药品化义》^[46]中记载熟地黄可“安五脏，和血脉，润肌肤，养心神，宁魂魄，滋补真阴，封填骨髓，为圣药也。”现代药理学研究证实，熟地黄可增强免疫力和记忆力，在延缓细胞衰老和细胞凋亡、抑制肿瘤、抗炎、降血糖血脂方面具有显著效用^[47]。

3.1 增强记忆力

GABA是一种中枢神经系统中重要的抑制性神经传达物质，以GABA为递质的中枢神经突触部位约占30%。NMDA受体(NRs)与突触的可塑性和学习记忆密切相关。通过该受体本身、其共轭的离子通道及调节部位三者形成的复合体而形成自己独特的作用机制。多数研究已经表明熟地黄通过调节痴呆模型动物脑Glu和GABA含量，提高NMDAR₁、GABAR在海马的表达，从而能延长痴呆动物跳台实验潜伏期、减少错误

次数；缩短水迷宫实验寻台时间。因此熟地黄有改善学习记忆的作用^[48,49]；李龙宣等^[50]发现毛蕊花糖苷中、高剂量组能够显著改善小鼠学习记忆能力，能够增加神经元数量，减少神经细胞凋亡及β淀粉样蛋白沉积。从而改善阿尔茨海默病小鼠的学习记忆能力；李许^[51]研究发现D-半乳糖致衰老大鼠大脑海马区EPO的表达下降，与脑部氧化应激损伤的增多有关，并受HIF-2α调控，并且熟地黄水提物可增加脑内EPO的表达并改善衰老大鼠的学习记忆能力。崔瑛^[49]等认为熟地黄所具备的改善MSG大鼠学习记忆作用，可能是通过提高C-fos、NGF在海马的表达来实现的。

3.2 延缓细胞衰老

SOD(超氧化物歧化酶)具有特殊的生理活性，是生物体内首要清除自由基的物质。SOD是临床药理学中衰老与死亡的直观指标，NOS(一氧化氮合酶)是一种同工酶，存在于神经元中，在不同脑区呈选择性分布。熟地黄在整体上具有对抗衰老变化的作用，研究发现其能明显降低D-半乳糖衰老模型大鼠大脑皮层SA-β-gal阳性表达的细胞数，同时提高衰老大鼠学习记忆能力，这可能与其可以提高SOD、NOS活性，减少MDA、LPO含量有关^[52]；董静^[53]等观察熟地黄多糖(RGP)对信号转导及转录活化因子STAT活性的调控、对凋亡抑制基因生存素Survivin的影响；观察凋亡细胞的形态学变化，探讨其促进细胞凋亡的作用及影响认为RGP可促进细胞凋亡，并有一定调节免疫的作用，其机制可能与RGP抑制STAT₃信号转导通路并进一步抑制Survivin等下游靶基因的表达有关。

表1 熟地黄炮制相关指标检测的实验技术手段的应用

作者	方法	检测目的
雷敬卫 ^[37]	近红外光谱法(NIR)	考察熟地黄饮片质量稳定性
张文萌 ^[34]	RP-HPLC]	建立了同时测定熟地黄中次黄嘌呤、尿苷、腺嘌呤、鸟苷和腺苷5个核苷类成分
张波泳 ^[38]	超高效液相色谱-电喷雾/四极杆飞行时间串联质谱联用(UPLC/ESI-Q-TOF MS)法	分析地黄中的化学成分
王小平 ^[39]	高效液相法 指纹图谱相似度评价软件与样品聚类方法	分析不同炮制方法对熟地黄中化学成分的影响
朱纯 ^[40]	三维同步荧光光谱	建立了谱-效关系，为临床用药剂量提供参考
李建军 ^[41]	傅立叶变换中红外光谱技术结合对比分析软件	为地黄的深加工质量控制提供技术支持
郭楠 ^[42]	示差折光法	测定了地黄炮制过程中水苏糖的量
王国庆 ^[43]	湿法消解-ICP-MS法	测定不同品质生地黄与相应熟地黄中14种金属元素的量
孟祥龙 ^[44]	热分析技术、FTIR、HCA	分析了不同程度的加工和辅料对加工熟地黄的影响。
Hao Qingxiu ^[45]	X射线衍射 Fourier 图谱法	开发了一种新的中药材熟地黄鉴别分析方法，用于中药材熟地黄的鉴别

3.3 减慢细胞凋亡

李龙宣^[50]发现 $A\beta_{1-40}$ 能诱导海马神经元凋亡, 熟地黄对 $A\beta_{1-40}$ 诱导的大鼠海马神经元凋亡有保护作用, 并认为这是其改善 AD 样大鼠学习记忆功能作用机制之一。

3.4 抗肿瘤

Caspase-3 是一种蛋白酶, 作为细胞凋亡过程中最主要的终末剪切酶和 CTL 细胞杀伤机制的重要组成部分。Caspase-3 在抗肿瘤方面具有明显的研究意义。熟地黄多糖能上调 H_{22} 荷瘤小鼠肿瘤内细胞色素 C 和 Caspase-3 的表达, 其机制可能是促进线粒体释放细胞色素 C 及其 Caspase-3 的激活, 启动线粒体凋亡途径, 从而诱导肿瘤细胞凋亡来发挥抗肿瘤作用^[54]。熟地黄多糖对 H_{22} 荷瘤小鼠肿瘤组织中 Bcl-2 蛋白的表达有明显的抑制作用, 使凋亡细胞数目明显增多, 熟地黄多糖能有效诱导 LPO H_{22} 荷瘤小鼠肿瘤细胞发生凋亡^[55]。

3.5 抗焦虑、抗疲劳

崔瑛^[56]等发现熟地黄具有抗焦虑作用。观察到小鼠在明暗箱模型和高架十字迷宫模型上熟地黄表现了显著的抗焦虑现象。猜想其作用机制与提高中枢 γ -氨基丁酸含量和 GABAAR₁ 表达; 降低谷氨酸含量和 N-甲基-D-天冬氨酸受体 1 表达有关。在对熟地黄多糖的抗疲劳作用的研究中认为熟地黄抗疲劳作用机理可能与肝糖原贮积的增加和 SUN 和 BLA 积累的减少有关^[57]。

3.6 抗炎

熟地黄的肠道菌群代谢研究发现药物提取液口服后可促进肠道中有益菌生长并抑制有害菌的生长, 从而降低机体内炎症因子含量, 减轻慢性肾炎患者炎症症状^[58]。李哲^[59]等发现在同步放疗基础上, 对鼻咽癌患者给予熟地黄多糖的药剂服用, 可能对鼻咽癌患者 STAT₃ 通路存在显著影响, 从而显著改善患者体内促炎因子和相关蛋白的具体表达量。此外熟地黄中的 DHAP 是在活化的巨噬细胞中通过阻断 ERK_{1/2} 和 NF- κ B 信号传导途径来抑制激活的巨噬细胞中炎症介质的产生, 从而揭示了其具有一定的抗炎活性^[60]。梓醇可抑制肺内异常嗜酸性粒细胞浸润, 并抑制 OVA 诱导的嗜酸性粒细胞趋化因子 eotaxin 及其受体 CCR₃ 的升高。在对地黄主要有效活性成分梓醇的研究中发现, 经过梓醇治疗的哮喘小鼠的骨髓细胞中 IL-5R 的表达低于未治疗的哮喘小鼠, 表明梓醇可减弱 OVA 诱导的哮喘症同时抑制炎症细胞尤其是嗜酸性粒细胞

的浸润, 进入肺部。本研究进一步将抗炎作用归于其具体的药效成分^[61]。

3.7 降血糖、降血脂

经不同炮制方法制备的地黄合剂有明显的降血糖和血脂的作用, 观察到其可以明显降低糖尿病小鼠的血糖血脂含量。并且熟地黄不同炮制方法对地黄合剂降血糖、降血脂效果影响较大^[62]。高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-cholesterol; HDL-Ch) 是指高密度脂蛋白分子所携的胆固醇, 是逆向转运的内源性胆固醇酯, 可减少患冠状动脉心脏病的危险。地黄对糖尿病的治疗和预防作用, 可能与其降低血清 TC 和 TG 水平并提高血清中 HDL-C 含量有关。在比较中发现, 熟地黄降血糖及调脂的效果不如地黄明显, 其原因可能是由于地黄的炮制导致了降糖成分的损失^[63]。此外还证实熟地黄具有显著的抗糖尿病性骨质疏松的作用^[64]。

3.8 促进造血

熟地黄多糖可促进机体的造血机能, 多糖剂量会导致效果有显著差别, 高、中剂量对造血有显著改善作用, 可以增加气血双虚小鼠外周血细胞状况和血清粒-巨噬细胞集落刺激因子水平, 并且以中剂量下的造血提升作用最强^[65]。

3.9 增强免疫

熟地黄增强免疫可能是通过增强 T 淋巴细胞 Th₁ 和 Th₂ 细胞因子的表达来实现的。郑晓珂^[66]发现熟地黄水提物和粗多糖有免疫增强作用, 观察到其显著促进了刀豆蛋白 A 刺激前后小鼠胸腺及脾的淋巴细胞的增殖, 提高了上清液白细胞介素-2、白细胞介素-4、白细胞介素-5 和干扰素- γ 的水平, 同时呈现剂量依赖性关系。

4.0 对滋腻碍胃现象的影响

熟地黄在病人久服之后出现了滋腻碍胃的现象。李娴等^[67]比较 4 种不同炮制品引起大鼠滋腻碍胃现象的程度。发现清蒸熟地黄引起大鼠出现滋腻碍胃现象最为严重; 而九蒸九晒熟地黄通过提高 GAS、MTL、SP 的含量以及降低胃内容物残留率, 可以有效地消除对大鼠滋腻碍胃的影响。

4 结语和展望

中药炮制终点的确认与量化是近代中药研究者的任务, 中药的多成分, 多靶点, 多来源一直是限制其发展的因素, 就本文熟地黄而言, 虽然众多学者就指标化学成分和应用多种仪器技术对其进行了考量, 取

得了初步成果,但是仍有以下问题值得探讨:①目前分离检测的常用指标性成分是否就是发挥疗效的物质并不明确;②各种成分在不同炮制品种的炮制过程中转换、增减、转运等关系不清楚,以及其作用机制也有待研究;③现在大多学者认为美拉德反应^[68-69]与熟地黄的炮制过程中化学成分的增减密切相关。生地黄含有的大量糖的水解产物如果糖、葡萄糖以及大量游离氨基酸均可参与美拉德反应;梓醇等环烯醚萜苷类由于苷元具有半缩醛结构,活性较高,水解后也可参与美拉德

反应;温度对美拉德反应速度的影响显著,一般温度相差10度,褐变速度就加快,而熟地黄炮制过程就是要不断加热。

另外现在科技技术的发展和学科间的融合交互,中药的发展有更多的任务,如对于量效关系的把握,对各种成分的动态比例关系的探讨,分子水平和蛋白质水平的研究,质量标志物和生物标准的建立,组方的联系研究等等,这些都是我们衡量终点的依据,需要我们进一步深入研究。

参考文献

- 孙思邈. 备急千金要方. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 15.
- 陶弘景. 本草经集注. 北京: 学苑出版社, 2013: 218.
- 雷敫. 雷公炮炙论. 上海: 上海中医学院出版社, 1986: 116.
- 许叔微. 普济万事方. 北京: 中国中医药出版社, 2015: 9.
- 史堪. 史载之方. 上海: 上海科学技术出版社, 2003: 120.
- 卢鹏伟. 地黄的化学成分和炮制的比较研究. 河南大学, 2008.
- 孟祥龙, 马俊楠, 张朔生, 等. 熟地黄炮制(九蒸九晒)过程中中药效化学成分变化及炮制辅料对其影响研究. 中草药, 2016, 47(5): 752-759.
- 刘明, 李更生, 王慧森, 等. 地黄九蒸九晒炮制过程中益母草苷的含量测定及其动态变化. 中国药学杂志, 2009, 44(9): 658-660.
- 岳超, 高杰, 石上梅, 等. HPLC测定地黄炮制前后3种苷类物质的含量. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(4): 71-74.
- 周倩. 地黄标准物质及熟地黄质量评价标准的研究. 河南大学, 2014.
- 尚伟庆, 贺清辉, 张建军. 地黄炮制过程中毛蕊花糖苷变化的研究. 新中医, 2014, 46(5): 209-211.
- 于文娜, 张振凌, 张颖, 等. 地黄炮制过程中异毛蕊花糖苷含量的动态变化. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(18): 22-26.
- 董金石. 地黄的炮制对5-羟甲基糠醛含量的影响. 黑龙江科技信息, 2017, 38(7): 38.
- Won T H, Liao L J, Kan S S, *et al.* Simultaneous analysis of furfural metabolites from *Rehmanniae radix preparata* by HPLC-DAD-ESI-MS. *Food Chemistry*, 2014, 142.
- 陶益, 蒋妍慧, 唐克建, 等. 地黄炮制前后化学成分的UHPLC-Q-TOF/MS比较研究. 中药新药与临床药理, 2016, 27(1): 102-106.
- 钟恋, 汪云伟, 杨诗龙, 等. 地黄酒炖过程化学成分及"味"的关系. 中成药, 2015, 37(5): 1041-1044.
- 钟恋. 基于"性状"和化学成分的清蒸九制地黄过程研究. 成都中医药大学, 2015.
- 曹建军. 地黄基于HPLC指纹图谱的质量评价及种质资源利用研究. 西北农林科技大学, 2012.
- 刘彦飞. 地黄活性物质与功能研究. 北京协和医学院, 2013.
- 武卫红, 温学森, 赵宇. 地黄寡糖及其药理活性研究进展. 中药材, 2006, 29(5): 507-510.
- 张文婷, 岳超, 黄琴伟, 等. 地黄生品与炮制品中8个糖类成分及不同炮制时间点其量变化分析. 中草药, 2016, 47(7): 1132-1136.
- 周逸群, 贺福元, 杨岩涛, 等. 美拉德反应研究现状及对中药炮制和制剂工艺研究方法的影响. 中草药, 2014, 45(1): 125-130.
- 张慧芳. 不同炮制方法对地黄中糖类及梓醇含量影响研究概况. 实用中医药, 2009, 25(7): 501-502.
- 秦昆明, 柬雅春, 曹岗, 等. 中药炮制研究的思路与方法—以地黄的炮制研究为例. 中草药, 2013, 44(11): 1363-1370.
- 张浩, 杜伟锋, 梅威威, 等. 熟地黄不同蒸制工艺的比较及其工艺优化研究. 中华中医药学刊, 2014, 32(11): 2636-2638.
- 曹建军, 梁宗锁, 杨东风, 等. 应用HPLC指纹图谱技术确定熟地黄炮制终点. 中国中药杂志, 2010, 35(19): 2556-2560.
- 屠万倩, 周志敏, 张留记, 等. 多指标综合评分正交试验法优化熟地黄的炮制工艺. 中国药房, 2017, 28(22): 3121-3124.
- 马晓嘉. 熟地黄蒸制工艺的研究. 兰州大学, 2017.
- 李华坚, 陈华师, 马兴田. 高压蒸制熟地黄工艺研究. 中华中医药学会中药炮制分会. 中华中医药学会中药炮制分会2011年学术年会论文集. 中华中医药学会中药炮制分会: 2011: 3.
- 赵丹, 张振凌, 韩宁宁, 等. 酒炖炮制时间对熟地黄质量的影响. 中医学报, 2017, 32(7): 1231-1235.
- 杨荣英, 陈健明, 黄秀玉, 等. 黑豆蒸制首乌和酒制熟地黄的传统工艺与改进工艺比较研究. 中国民族民间医药, 2016, 25(21): 26-28.
- 樊克锋, 赵建平, 汤法银, 等. FTIR对酒炖熟地黄炮制终点的量化分析. 中国兽药杂志, 2017, 51(9): 49-55.
- 李军, 张丽萍, 张振凌, 等. 熟地黄清蒸和酒炖不同时间还原糖含量测定. 中成药, 2006, 28(0): 513-515.
- 张丽萍, 李军, 张振凌, 等. 熟地黄清蒸和九蒸九晒炮制品中还原糖含量测定. 河南中医学院学报, 2005, 20(4): 22-23.
- 张静, 马瑛. 多指标综合平衡法—正交试验优化九蒸九晒地黄炮制工艺. 中国药房, 2016, 27(7): 962-965.
- 胡志方, 王小平, 郭慧玲, 等. 江西建昌帮炒制熟地黄中辅料作用探索(II). 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(1): 7-9.
- 雷敬卫, 白雁, 樊克锋. NIR和HPLC指纹图谱在熟地黄饮片质量稳定性考察中的对比研究. 中国中药杂志, 2008, 33(18): 2052-2055.
- 张波泳, 江振作, 王跃飞, 等. UPLC/ESI-Q-TOF MS法分析鲜地黄、

- 生地黄、熟地黄的化学成分. 中成药, 2016, 38(5): 1104-1108.
- 39 王小平, 胡志方, 王进, 等. 不同炮制法对熟地黄中化学成分影响的比较研究. 时珍国医国药, 2015, 26(1): 91-93.
- 40 朱纯, 谢心, 杜家蒙, 等. 导数同步荧光光谱对不同产区熟地黄的鉴别. 光谱学与光谱分析, 2015, 35(12): 3450-3453.
- 41 李建军, 连笑雅, 王君, 等. 怀区熟地傅里叶变换中红外光谱指纹图谱研究. 河南师范大学学报(自然科学版), 2017, 45(2): 77-81.
- 42 郭楠, 李稳宏, 赵鹏, 等. 不同炮制地黄中水苏糖含量研究. 中成药, 2008, 30(12): 1012-1014.
- 43 王国庆, 魏丽芳, 董春红, 等. 不同品质怀地黄中金属元素含量的ICP-MS测定及其比较. 光谱学与光谱分析, 2009, 29(12): 3392-3394.
- 44 Meng X L, He M J, Guo R. Investigation of the Effect of the Degree of Processing of Radix Rehmanniae Preparata (Shu Dihuang) on Shu Dihuangtan Carbonization Preparation Technology. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 2017, 22(7): 1193.
- 45 Wu Y S, Zheng Q T, Lü Y. Identification on Chinese materia medica Radix Rehmanniae preparata by X-ray diffraction Fourier pattern method]. *Zhongyaocai*, 2003, 25(5): 318-320.
- 46 贾所学(九如). 李延是补订《药品化义》清光绪三十年北京郁文书局铅印本.
- 47 夏庆华, 路千里. 熟地黄药理研究进展. 江西中医学院学报, 2008, 20(6): 96-97.
- 48 崔瑛, 颜正华, 侯士良, 等. 熟地黄对动物学习记忆障碍及中枢氨基酸递质、受体的影响. 中国中药杂志, 2003, 28(9): 72-76.
- 49 崔瑛, 侯士良, 颜正华, 等. 熟地黄对毁损下丘脑弓状核大鼠学习记忆及海马c-fos, NGF表达的影响. 中国中药杂志, 2003, 28(4): 77-80.
- 50 李龙宣, 赵斌, 许志恩, 等. 熟地黄抑制阿尔茨海默病样大鼠海马神经元凋亡的作用. 中华神经医学杂志, 2006, 15(1): 10-13.
- 51 李许, 何然, 王红玉, 等. D-半乳糖致衰老大鼠脑内促红细胞生成素表达下调及熟地黄的逆转作用. 中国药理学杂志, 2016, 51(18): 1562-1568.
- 52 安红梅, 史云峰, 胡兵, 等. 熟地黄对D-半乳糖衰老模型大鼠脑衰老的作用研究. 中药药理与临床, 2008, 24(3): 59-60.
- 53 董静, 孙阳, 吴勃岩, 王雪. 熟地黄多糖诱导肝癌细胞凋亡及对STAT3信号通路的影响. 福建医科大学学报, 2017, 51(6): 351-357.
- 54 吴勃岩, 车艳新, 孙阳, 等. 熟地黄多糖对H22荷瘤小鼠细胞色素C和Caspase-3蛋白的影响. 中医药学报, 2015, 43(6): 34-36.
- 55 董静, 吴勃岩, 车艳新, 等. 熟地黄多糖诱导H₂₂荷瘤小鼠细胞凋亡作用的研究. 中医药信息, 2015, 32(4): 32-34.
- 56 崔瑛, 冯静, 王辉, 等. 熟地黄干预小鼠焦虑行为实验. 中国临床康复, 2006, 10(43): 61-63.
- 57 Tan W, Yu K Q, Liu Y Y. Anti-fatigue activity of polysaccharides extract from Radix Rehmanniae Preparata. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2012, 50(1): 59-62.
- 58 赵敏. 山茱萸—熟地黄药对与肠道菌群的相互作用研究. 南京中医药大学, 2015.
- 59 李哲, 刘树佳, 陈进杰, 赵毅, 翁玉玲. 熟地黄多糖治疗鼻咽癌对其STAT3通路相关生化指标的影响. 现代肿瘤医学, 2018, 26(5): 685-690.
- 60 Han Y Y, Jung H W, Lee J Y. 2,5-Dihydroxyacetophenone isolated from Rehmanniae Radix Preparata inhibits inflammatory responses in Lipopolysaccharide-Stimulated RAW264.7 macrophages. *Journal of Medicinal Food*, 2012, 15(6): 505-510.
- 61 Chen Y Y, Zhang Y Z, Xu M Y. Catalpol alleviates ovalbumin-induced asthma in mice: reduced eosinophil infiltration in the lung. *International immunopharmacology*, 2016, 43: 140-146.
- 62 龚普阳, 谭睿, 李佳川, 等. 地黄合剂中不同地黄炮制品对小鼠糖脂代谢的影响. 中药材, 2014, 37(12): 2182-2185.
- 63 吴金环, 顾红岩, 喇孝瑾, 等. 地黄与熟地黄对糖尿病小鼠血糖血脂的影响. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(8): 161-163.
- 64 张乃丹. 基于分子对接策略的熟地黄防治糖尿病性骨质疏松症有效成分及其作用机制研究. 第二军医大学, 2016.
- 65 刘培建, 苗明三, 高渐联. 熟地黄多糖对气血双虚小鼠全血细胞及血清粒-巨噬细胞集落刺激因子水平的影响. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(38): 7543-7546.
- 66 郑晓珂, 侯委位, 段鹏飞, 等. 熟地黄提取物体外免疫调节作用实验研究. 中国药理学杂志, 2012, 47(24): 1995-2000.
- 67 李娟, 卫向龙, 庄蕴丁, 李莎. 比较熟地黄不同炮制品引起大鼠滋腻碍胃现象的实验研究. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(14): 1336-1339.
- 68 Martins S, Jongen W, Boekel M. A review of Maillard reaction in food and implications to kinetic modelling. *Trends in Food Science & Technology*, 2000, 11(9-10): 364-373.
- 69 Neelu K B, Shalini P D, Santosh K Upadhyay. Hydrotropic enhancement of rate of the browning reaction; A Kinetic Study. *Journal of Dispersion Science and Technology*, 2006, 27(8): 1113-1118.

Research Progress on Rehmanniae Radix Preparata

Wang Bo, Lv Chenzi, He Meijing, Xue Feifei, Zhang Shuosheng
(Shanxi University of Chinese Medicine, Jinzhong 030619, China)

Abstract: This paper is based on the literature of the last ten years by summarizing and analyzing the progress in the study of Rehmanniae Radix, focusing on the research progress are reviewed at the dynamic changes of the main Chemical

indicators of Rehmanniae Radix Preparata, objective expression of four kinds of processed products (Steamed, steamed with wine, wine stew, ancient law (steamed for nine times and shined for nine times)) and the objective expression of four kinds of processed products and the change of the pharmacological effects .There are many objective expression methods for processing end points of different processed products of Rehmanniae Radix Preparata, But processing are unclear until now. Innovative research on standardized unification and new research ideas are needed.

Keywords: Rehmanniae Radix Preparata, the proper processing end point, pharmacological actions, research progress, development trends

(责任编辑:刘 宁 马雅静,责任译审:王 昭)